



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Übersetzung der
europäischen Patentschrift

97 EP 0 980 248 B 1

10 DE 697 07 927 T 2

51 Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/65

- | | | |
|----|---|----------------|
| 21 | Deutsches Aktenzeichen: | 697 07 927.9 |
| 85 | PCT-Aktenzeichen: | PCT/GB97/01222 |
| 96 | Europäisches Aktenzeichen: | 97 920 830.3 |
| 87 | PCT-Veröffentlichungs-Nr.: | WO 98/50045 |
| 86 | PCT-Anmeldetag: | 6. 5. 1997 |
| 87 | Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: | 12. 11. 1998 |
| 97 | Erstveröffentlichung durch das EPA: | 23. 2. 2000 |
| 97 | Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: | 31. 10. 2001 |
| 47 | Veröffentlichungstag im Patentblatt: | 11. 4. 2002 |

- 73 Patentinhaber:
Norbrook Laboratories Ltd., Newry, Down, GB
- 74 Vertreter:
Stratmann, E., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 40212
Düsseldorf
- 84 Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
NL, PT, SE

- 72 Erfinder:
PATTERSON, Alan, Belfast BT4 2NQ, GB; ORR, Neil,
Loughbrickland, County Down BT32 3RR, GB

54 VERBESSERUNGEN BEZÜGLICH LANGWIRKSAMER ANTIBIOTIKA

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 697 07 927 T 2

DE 697 07 927 T 2

D9 P0248

Verbesserungen bezüglich langwirksamer Antibiotika

Die Erfindung betrifft die Anwendung von Antibiotika hauptsächlich auf dem Gebiet der Veterinärmedizin. Der Wunsch des Verringerns der Behandlungsaktivitäten in der Veterinärmedizin ist besonders akut aus zahlreichen Gründen. Offensichtlich kann das Behandlungsobjekt in der Veterinärmedizin nicht beraten werden noch kann es in den Behandlungsverfahren kooperieren. Zusätzlich zu therapeutischen Überlegungen ergeben sich daher Nachteile einschließlich der Arbeit, die damit verbunden ist, das Tier zu fangen und zu handhaben, und dem Streß, dem es aufgrund der Behandlung unterliegt. Ein Weg diese Schwierigkeiten anzugehen ist die Anwendung von langwirkenden Rezepturen, so daß jeder getrennte Behandlungsakt einen längeren Effekt hat, bevor eine weitere Behandlung notwendig wird.

Langwirkende oder Einmalbehandlungs-Antibiotika stehen nunmehr seit einiger Zeit in der Veterinärmedizin zur Verfügung. Die langwirkende Basis derartiger Produkte kann sich aus einer Kombination von sowohl der eingegebenen Natur des Medikaments oder der benutzten Form des Medikaments und der Rezeptur, in der es angewendet wird, ergeben. Deren Vorteile gegenüber herkömmlichen Produkten für wiederholte Behandlung können folgendes umfassen: reduzierter Streß bei dem kranken Tier, insofern es nicht auf täglicher Basis gefangen und gefesselt werden muß, um die Behandlung zu erhalten, verringerte Arbeit für den Landwirt/Veterinär, wiederum weil es keine wiederholte Behandlungen gibt, und erhöhte Effizienz in der Behandlung von klinischen Zuständen insofern, als Medikamentspiegel über eine längere Zeitperiode fortlaufend vorhanden sind.

Eines der Probleme mit langwirkenden Rezepturen von Antibiotika ist jedoch, daß sie an der Stelle der Anwendung zu Entzündungen führen können und auch daß hohe Pegel von Antibiotika für eine lange Zeit an der Stelle der Anwendung gefunden werden können.

Eine weitere Schwierigkeit bei langwirkenden oder Einmalbehandlungsprodukten kann auch sein, daß sie nicht so hohe Blutpegel unmittelbar nachfolgend der Administration ergeben, wie es bei Produkten für wiederholte Behandlung der Fall ist. Dies mag zwar den Gesamtpegel der Wirksamkeit des Produktes nicht berühren, es mag aber zu einer anfänglich langsameren Rate der Genesung führen, was in manchen Fällen zu einer erhöhten Rate der langfristigen Schädigung an betroffenen Geweben und Organen führen kann. Eine andere Erklärung für die Ursache von Gewebe/Organ-Schaden ist, daß sie als eine Konsequenz der eigenen entzündlichen Antwort des Tieres auf Infektion resultiert. Ebenso wie er zu Schäden im Gewebe führen kann, mag dieser entzündliche Prozeß auch die Diffusion des Antibiotikums zur Stelle der Infektion/Entzündung reduzieren. Ein Mittel dies zu verhindern, ist die Anwendung eines anti-entzündlichen Medikaments. Ein derartiges eigenständiges Medikament wird die entzündliche Reaktion reduzieren, wird aber nicht die Häufigkeit von bakteriellen Infektionen vermindern, es ist also notwendig, ein Antibiotikum anzuwenden. Ein derartiges Produkt, das sowohl ein anti-entzündliches Medikament wie auch ein Antibiotikum enthält, ist kommerziell erhältlich, nämlich, Finabiotic, Schering-Plough Animal Health, jedoch erfordert dieses Produkt tägliche Behandlungen, um wirksam zu sein.

Entsprechend ist es ein Ziel der vorliegenden Erfindung, die vorgenannten Nachteile zu beseitigen oder zu verkleinern, indem eine langwirkende oder Einmalbehandlungsrezeptur geliefert wird, welche sowohl einen antibiotischen wie auch anti-entzündlichen Effekt hat.

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird ein veterinäres Produkt geliefert, welches ein antibiotisches und ein anti-entzündliches Mittel in inniger Mischung enthält, wobei das Antibiotikum ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus langwirkenden Antibiotika oder Depot-Antibiotika-Rezepturen.

Das Produkt wird vorzugsweise als eine Einzeldosis in einem pharmazeutisch zulässigen "anwendungsbereiten" Behälter geliefert, wie beispielsweise in einem mehrfach verwendbaren Fläschchen oder in einer wegwerfbaren Spritze, oder in einer Packung (z. B. Folienverpackung), die eine ausgewählte Anzahl von einzelnen

Dosierungsrezepturen für eine vorbestimmte Behandlungsperiode enthält, wobei jede Rezeptur in einem mehrfach verwendbaren Fläschchen oder in einer Ampulle oder in einer wegwerfbaren Ausgabeeinrichtung enthalten ist, angepaßt zur parenteralen Verwendung, oder in irgendeinen anderen geeigneten physiologisch annehmbaren Träger oder Vehikel.

Weiterhin wird gemäß der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines verbesserten veterinären Produktes geliefert, bestehend aus Bringen einer ausgewählten Menge von einem langwirkenden Antibiotikum in innige Mischung mit einer vorbestimmten Menge von einem anti-entzündlichen Mittel und Zubereiten der Mischung zur parentalen Anwendung. Vorzugsweise werden die Mengen des Antibiotikums und des anti-entzündlichen Mittels so berechnet, daß die Dosierungen auf eine einzige Behandlung ausgerichtet sind.

Vorzugsweise liefert die vorliegende Erfindung ein Veterinärprodukt, das bei Anwendung reduzierte Entzündungen an der Stelle der Anwendung und reduzierte Pegel von Antibiotikum an der Anwendungsstelle über eine Periode erzeugt.

Die Erfindung wird nunmehr mit Hilfe von folgenden Beispielen weiter beschrieben:

BEISPIEL 1 Vergleich einer langwirkenden antibiotischen Rezeptur mit einer Rezeptur umfassend ein langwirkendes Antibiotikum und ein anti-entzündliches Medikament.

Ein Versuch wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit einer langwirkenden antibiotischen Rezeptur mit der einer Rezeptur zu vergleichen; die ein langwirkendes Antibiotikum und ein anti-entzündliches Medikament umfaßt. Die aktiven Bestandteile der zwei Rezepturen sind in der Tabelle 1 unten detailliert wiedergegeben:

Tab lle 1: Aktive Bestandteile der im Versuch benutzten Rezeptur.

	Aktive Bestandteile
Kontrollartikel	300 mg/ml Oxytetracyclin in einer langwirkenden Rezeptur
Testartikel	300 mg/ml Oxytetracyclin in einer langwirkenden Rezeptur, das 20 mg/ml Flunixin enthält

Die vergleichbare Wirksamkeit der Rezepturen wurde unter Verwendung eines kontrollierten Krankheitsmodells von Lungenentzündung bei Vieh getestet. Das Ziel der Studie war die Ermittlung, ob die Hinzufügung eines anti-entzündlichen Medikaments den Testtieren Vorteile brachte.

Sechzehn Stück Vieh wurden über zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit Kulturen inokuliert, die eine Isolation von *Pasteurella Haemolytica*, Serotyp A1 von einem Feldfall eine Atemwegserkrankung von Rindern, enthielt. Dieser Organismus ist einer der häufigsten mit Atemwegserkrankungen bei Vieh verknüpften Bakterien. 48 Stunden nach der anfänglichen Inokulation erfüllten 14 Tiere die Erfordernisse für die Auswahl zur Behandlung (Fieber-Temperatur > 103,0°F und offensichtliche Zeichen von Atemwegserkrankung). Diese Tiere wurden zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt, sieben Tiere pro Gruppe. Eine Gruppe erhielt eine einzige Gabe des Testartikels (Antibiotikum mit anti-entzündlichem Mittel), die andere Gruppe erhielt eine Behandlung mit dem Kontrollartikel (Antibiotikum allein). Beide Produkte wurden mit der gleichen Dosisrate von 1 ml pro 10 kg Körpergewicht in einer einzigen Gelegenheit zugeführt. Die Versuchstiere wurden in ihren ursprünglichen Vor-Behandlungs-Gehegen gehalten und infolge dessen wurden die Tiere beider Gruppen in der gleichen Unterbringung vermischt. Die Tiere wurden im Verlauf der folgenden Tage auf Reaktion auf die Behandlung genau überwacht. Dies umfaßte detaillierte klinische Untersuchungen an festgesetzten Zeitpunkten durch einen Veterinär-Chirurg, blind hinsichtlich der Zuordnung zu den Behandlungsgruppen. Körpertemperatur, Atemwegsrate und die Anwesenheit von klinischen Zeichen, wie

beispielsweise Hyperpnoea (erhöhte Atmungsbemühung), Mattigkeit und Atemwegsgeräusche bei Auskultation unter Verwendung eines Stethoskops wurden aufgezeichnet. Eine Erhöhung der Körpertemperatur und der Atemwegsrate würde eine Entwicklung einer Atemwegserkrankung anzeigen, wie auch die Aufzeichnung von Mattigkeit, Hyperpnoea und Atemwegsgeräusche. Unter Verwendung eines vorbestimmten semi-quantitativ gewichteten Auswahlsystems wurden die Werte für diese fünf Parameter kombiniert, um einen Gesamt-Score für jedes Tier zu jedem Zeitpunkt zu ergeben. Die Werte wurden dann summiert, um einen Mittelwert pro Gruppe pro Zeitpunkt zu erhalten. Die mittlere Körpertemperatur und der gesamte klinische Score pro Gruppe zu Zeitpunkten, die als repräsentativ für sowohl die kurzzeitige wie auch die langzeitige klinische Wirksamkeit angesehen werden, sind in den Tabellen 2 und 3 weiter unten dargestellt. Die Daten wurden analysiert unter Verwendung des Studenten t-Tests (gepaart und ungepaart).

Tabelle 2: Körpertemperatur (°F)

Zeitpunkt	Testartikel (antibiotisch + anti-entzündlich)	Kontrollartikel (Antibiotika allein)
Vor-Inokulation	102,2	102,1
Vor-Behandlung	104,2	104,1
Nach-Behandlung		
3 Stunden	101,9	103,8
6 Stunden	101,8	103,2
9 Stunden	102,1	103,7
12 Stunden	102,3	103,9
72 Stunden	102,4	103,1
96 Stunden	102,5	103,5
144 Stunden	102,1	103,1

Zu den Nachbehandlungszeitpunkten 3, 6, 9 und 96 Stunden waren die Werte für die

mit Antibiotika allein behandelte Gruppe statistisch signifikant höher als der Vor-Inokulationswert (gepaarter t-Test). Bei keinem der obigen Nachbehandlungszeitpunkte waren die Werte für das Kombinationsprodukt statistisch signifikant höher als die Vor-Inokulationswerte, tatsächlich waren die Werte des 6-Stunden-Zeitpunktes signifikant niedriger als die Basislinienwerte. Auch waren zu den Zeitpunkten 3, 6, 9, 12 und 96 Stunden die Werte für die Testartikelgruppe statistisch signifikant niedriger als die Werte für den Kontrollartikel (ungepaarter t-Test).

Tabelle 3: Gesamter klinischer Score

Zeitpunkt	Testartikel (antibiotisch + anti- entzündlich)	Kontrollartikel (Antibiotika allein)
Vor-Inokulation	0,6	0,86
Vor-Behandlung	23,3	22,7
Nach-Behandlung		
3 Stunden	14,4	22,7
6 Stunden	13,3	19,4
9 Stunden	15,4	19,4
12 Stunden	16,7	21,6
72 Stunden	7,1	13,9
96 Stunden	4,9	14,9
144 Stunden	4,3	10,9

Nur bei den dem letzten der obigen Nachbehandlungszeitpunkte (144 Stunden) waren die Werte für die Testgruppe (Antibiotikum allein) signifikant niedriger als die unmittelbar vor dem Einsetzen der Behandlung (gepaarter t-Test). Jedoch waren zu allen obigen Nachbehandlungszeitpunkten, mit Ausnahme des Zeitpunkts bei 12 Stunden, die Werte für das Kombinationsprodukt statistisch signifikant niedriger als die Werte unmittelbar vor der Behandlung. Auch waren zu den Zeitpunkten 3, 6, 96, 144 Stunden die Werte für den Testartikel statistisch signifikant niedriger als die

Werte für den Kontrollartikel (ungepaarter t-Test), wobei die Werte bei 72 Stunden gerade außerhalb der statistisch Signifikanz ($P = 0,06$) waren.

Aus diesen Daten, erzeugt in einem kontrollierten akuten Behandlungsmodell, ist klar ersichtlich, daß die Kombination des langwirkenden Antibiotikums und des anti-entzündlichen Medikaments eine signifikant größere kurzzeitige und langzeitige praktische Wirksamkeit gegenüber dem langwirkenden Antibiotikum allein hat.

BEISPIEL 2 Bestimmung der Pegel des Antibiotikums im Gewebe.

Ein weiterer Versuch wurde durchgeführt unter Verwendung der in Tabelle 1 aufgeführten Rezepturen, um die Höhe des Antibiotikums im Gewebe festzustellen. Eine Hälfte der Tiere erhielt eine Behandlung mit dem Kontrollartikel mit einer Dosisrate von 1 ml pro 10 kg Körpergewicht und die andere Hälfte erhielt den Testartikel mit der gleichen Dosisrate, d. h. 1 ml pro 10 kg Körpergewicht. Bei 21 und 28 Tagen nach der Behandlung wurden Muskeln von der Injektionsstelle (von Tieren von beiden Behandlungen), die ein Dosisvolumen in jedem Falle von 15 ml erhalten hatten, zur Bestimmung der Höhe des Antibiotikums entfernt. Die Ergebnisse werden unten wie folgt vorgelegt:

Tabelle 4:

	Oxytetracyclin Konzentration ($\mu\text{g/g}$) im Bezug an der Stelle der Anbringung	
	21 Tage	28 Tage
Kontrollartikel	4,33	0,67
Testartikel	0,038	<0,025

Wie aus den Ergebnissen klar erkennbar ist, waren die Pegel des Antibiotikums in der Gruppe, die mit dem Testgegenstand behandelt wurden, deutlich niedriger.

BEISPIEL 3 Bestimmung des Grades der Entzündung nachfolgend der Injektion.

In einer weiteren Studie wurden Tiere wiederum mit den Test- und Kontrollartikel der Tabelle 1 mit einer Dosisrate von 1 ml pro 10 kg Körpergewicht behandelt, in diesem Falle, um das Ausmaß der Entzündung nachfolgend der Injektion festzustellen. Ebenso wie die Aufnahme des Kontrollartikels wurde Flunixin als ein separates Medikament der Kontrollgruppe mit der Dosisrate von 2 mg/kg Körpergewicht beigebracht (die gleiche Dosis wie bei dem beigebrachten Testartikel). Die Gewebeentzündung wurde ermittelt mit Hilfe der Bestimmung der Höhe der Enzym-Asparat-Aminotransferase (AST). Dieses Enzym wird freigesetzt, wenn Körpergewebe geschädigt werden, und somit erhöht sich sein Pegel im Plasma. Die Ergebnisse des Versuchs werden unten wie folgt dargestellt:

Tabelle 5:

	AST Pegel (u/l) nach der Einbringung:				
	0 Std.	6 Std.	24 Std.	48 Std.	96 Std.
Kontrollartikel Flunixin bei 2 mg/kg	46	81	100	83	51
Testartikel	39	54	67	54	44

In Beispiel 3 ist deutlich zu erkennen, daß die Rezeptur der vorliegenden Erfindung (diese Rezeptur enthält das langwirkende Antibiotikum in Mischung mit dem anti-entzündlichen Medikament) weniger Entzündung und/oder Gewebeschaden erzeugt, als es das langwirkende Antibiotikum und das anti-entzündliche Mittel taten, wenn sie als separate Produkte injiziert wurden.

In der vorliegenden Erfindung ist die Kombination zu einer Rezeptur eines langwirkenden oder Einmalbehandlungs-Antibiotikums mit einem anti-entzündlichen Medikament vollständig neu und liefert ein einziges Produkt, welches hocheffektiv in

der Behandlung von bakteriellen Infektionen und zugehörigen anti-entzündlichen Reaktionen ist. Die Kombination bietet Vorteile hinsichtlich einer schnelleren und vollständigen Behandlung der Infektion als die einzelnen der beiden individuellen Komponenten separat.

Es sollte bemerkt werden, daß es verschiedene mögliche Kombinationen von langwirkenden oder Einmalbehandlungs-Antibiotika mit anti-entzündlichen Mitteln zur Verwendung in der Veterinär-Medizin gibt. In dieser Erfindung könnte das Antibiotikum günstigerweise ein Tetracyclin, z. B. Oxytetracyclin, ein Cephalosporin, oder ein Penicillin, z. B. Ein Ampicillin, ein Amoxycillin, Penicillin G oder ein Macrolid, z. B. Erythromycin, Tylosin, Tilimicosin oder ein Aminoglycosid, z. B. Dihydrostreptomycin oder ein Sulphonamid oder ein Diaminopyrimidin, z. B. Trimethoprim, allein oder in Kombination sein. Andere Antibiotika mögen auch nützlich angewendet werden, wo es in einer langwirkenden oder Einmalbehandlungs-Rezeptur existiert. Das anti-entzündliche Arzneimittel kann nützlicherweise Flunixin, Nimesulid, Phenylbutazon, Ketoprofen, Piroxicam, Dexamethason, Flumethason, Betamethason oder andere Medikamente sein, die anti-entzündliche Eigenschaften besitzen.

0980248

1

Pat ntansprüche:

1. Ein Verfahren zur Erzeugung eines verbesserten veterinären Produktes bestehend aus Bringen von ausgewählten langwirkenden antibiotischen Rezepturen in innige Zumischung mit einer vorbestimmten Menge von anti-entzündlichem Mittel und Herstellen der Mischung für eine parenterale Anwendung.
2. Ein Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Menge des antibiotischen und des anti-entzündlichen Mittels so berechnet werden, daß sie eine geeignete Dosierung für eine Einmalbehandlung liefern.
3. Ein veterinäres Produkt erhältlich durch das Verfahren gemäß Ansprüchen 1 oder 2, umfassend ein antibiotisches und ein anti-entzündliches Mittel, in inniger Mischung.
4. Ein veterinäres Produkt entsprechend Anspruch 3, wobei das Antibiotikum ausgewählt ist aus Tetracyclinen wie Oxytetracyclin, Cephalosporinen, Penicillinen, wie Ampicillin, Amoxycillin, Penicillin G oder Macroliden wie Erythromycin, Tylosin, Tilmicosin oder Aminoglycosiden, wie Dihydrostreptomycin oder ein Quinolon oder ein Sulphonamid oder ein Diaminopyrimidin, z. B. Trimethoprim, entweder alleine oder in Kombination.
5. Ein veterinäres Produkt gemäß Anspruch 4, wobei das anti-entzündliche Mittel ausgewählt ist aus Indolinen wie Indomethacin, Salicylaten, wie Aspirin, Oxicamen, wie Piroxicam, acetische Säure, wie Diclofenac, Fenamaten, wie tolfenamische Säure, propionische Säuren, wie Ketaprofen, Para-Amino-Phenol-Derivaten, wie Acctaminophen, Pyrazolen, wie Phenylbutazon, Sulphonailiden wie Nimesulid, oder andere Medikamente, die anti-entzündliche oder anti-pyretische Fähigkeiten besitzen.
6. Ein veterinäres Produkt umfassend ein langwirkendes Antibiotikum, Flunixin und ein physiologisch akzeptables Vehikel oder Träger.

7. Ein veterinäres Produkt nach Anspruch 6, umfassend Oxytetracyclin, Flunixin und ein physiologisch akzeptables Vehikel oder Träger.
8. Ein veterinäres Produkt nach Anspruch 7, umfassend 300 mg/ml Oxytetracyclin, 20 mg/ml Flunixin und ein physiologisch akzeptables Vehikel oder Träger.